



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 483 465 A1**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: **91113199.3**

22 Anmeldetag: **06.08.91**

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07F 7/18, C07K 5/08,  
C07K 5/10, C07K 7/06,  
A61K 9/50, A61K 9/52,  
A61K 39/00**

30 Priorität: **07.08.90 DD 343282**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**06.05.92 Patentblatt 92/19**

84 Benannte Vertragsstaaten:  
**CH DE FR GB IT LI**

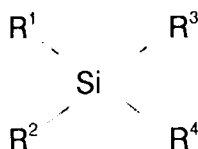
71 Anmelder: **Salama, Zoser Boulis, Dr.  
Hudlerstrasse 50  
W-7913 Senden-Wullenstetten(DE)  
Anmelder: Richter, Heinrich, Doz. Dr. sc.  
Rudolf-Heym-Strasse 18  
O-4020 Halle/Saale(DE)  
Anmelder: Meyer, Helmut-Walter, Prof. Dr. sc.  
Naumburger Strasse 31  
O-6900 Jena(DE)  
Anmelder: Kunath, Ute, Dipl.-Pharm.  
Ernst-Moritz-Arndt-Strasse 3  
O-4600 Wittenberg(DE)  
Anmelder: Strube, Michael, Dr.  
An der eigenen Scholle 17  
O-4070 Halle/Saale(DE)  
Anmelder: Nuhn, Peter, Prof. Dr. sc.  
Naunhofer Strasse 53  
O-7027 Leipzig(DE)**

Anmelder: **Nindel, Horst, Dr.  
Uranusstrasse 40  
O-4050 Halle/Saale(DE)**

72 Erfinder: **Salama, Zoser Boulis, Dr.  
Hudlerstrasse 50  
W-7913 Senden-Wullenstetten(DE)  
Erfinder: Richter, Heinrich, Doz. Dr. sc.  
Rudolf-Heym-Strasse 18  
O-4020 Halle/Saale(DE)  
Erfinder: Meyer, Helmut-Walter, Prof. Dr. sc.  
Naumburger Strasse 31  
O-6900 Jena(DE)  
Erfinder: Kunath, Ute, Dipl.-Pharm.  
Ernst-Moritz-Arndt-Strasse 3  
O-4600 Wittenberg(DE)  
Erfinder: Strube, Michael, Dr.  
An der eigenen Scholle 17  
O-4070 Halle/Saale(DE)  
Erfinder: Nuhn, Peter, Prof. Dr. sc.  
Naunhofer Strasse 53  
O-7027 Leipzig(DE)  
Erfinder: Nindel, Horst, Dr.  
Uranusstrasse 40  
O-4050 Halle/Saale(DE)**

54 Langkettige Di(acyloxy)dialkylsilane, Di(acyloxy)diarylsilane, Di(acyloxy)dialkoxysilane und Tetra(acyloxy)silane, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Herstellung von Vesikeln, aus ihnen hergestellte Vesikel (Siosomen) und deren Verwendung als Träger von Wirkstoffen.

57 Die Erfindung betrifft neue langkettige Di(acyloxy)dialkylsilane, Di(acyloxy)diarylsilane, Di(acyloxy)-dialkoxysilane und Tetra(acyloxy)silane, der allgemeinen Formel I



EP 0 483 465 A1

in der die Reste  $R^1$  und  $R^2$  langkettige und die Reste  $R^3$  und  $R^4$  verhältnismäßig kurzkettige Reste gemäß der Definition in der Beschreibung darstellen. Diese Verbindung eignet sich zur Herstellung von Vesikeln, die den Liposomen verwandt sind und als Siosome bezeichnet werden. Diese Vesikel (Siosomen) eignen sich als Träger verschiedenartiger Wirkstoffe.



Abbildung 1



Abbildung 2

Die Erfindung betrifft neue langkettige Di(acyloxy)dialkylsilane, Di(acyloxy)diarylsilane, Di(acyloxy)dialkoxysilane und Tetra(acyloxy)silane, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Herstellung von Vesikeln, aus den langkettigen Di(acyloxy)dialkylsilanen, Di(acyloxy)diarylsilanen, Di(acyloxy)dialkoxysilanen und Tetra(acyloxy)silanen, bestehende Vesikel (Siosomen) und deren Verwendung als

5 Träger verschiedenartiger Wirkstoffe.

Bilayer-Vesikel aus Phospholipiden (Lecithinen), die konzentrische, in sich geschlossene Anordnungen aufweisen, sind unter dem Begriff Liposomen bekannt. Sie bestehen aus bimolekularen Schalen, die im Inneren, d.h. in ihrem Kern und zwischen den Schalen, wäßrige Kompartimente aufweisen. In diesen wäßrigen Kompartimenten können sich auch Substanzen befinden, die in dem Wasser vorher bereits gelöst waren, das bei der Herstellung der Liposomen verwendet wurde. Die Liposomen können also dazu dienen, Wirkstoffe einzuschließen und stellen Träger für diese Wirkstoffe dar. Die Wirkstoffe können niedermolekulare Stoffe sein, beispielsweise Arzneistoffe, oder auch hochmolekulare Stoffe, beispielsweise Proteine.

Die Liposomen auf Phospholipid-Basis weisen den Nachteil einer unzureichenden Stabilität gegen äußere Einflüsse, wie Temperaturerhöhung oder Licht auf. Außerdem sind sie nicht leicht reproduzierbar in definierter chemischer Zusammensetzung herzustellen (Arndt, D.; Fichtner, I.: Liposomen, Darstellung - Eigenschaften - Anwendung in Fortschritte der Onkologie. Akademie-Verlag, Berlin 1986 Band 13 S.1-141). Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bisher weder in der Patent- noch in der Fachliteratur beschrieben. Bekannt sind lediglich Verfahren zur kontinuierlichen Veresterung von Chlorsilanen, wobei als Ausgangssubstanz immer Trichlorsilan bzw. Vinyltrichlorsilan verwendet werden und die Alkylreste nur Kettenlängen bis zu 4 Kohlenstoffatomen aufweisen. Die Veresterungen erfolgen dabei immer mit entsprechenden Alkoholen.

DDR C 07 F 7/02 120024

DDR C 07 F 7/02 106388

DDR C 07 F 7/04 118432

25 DDR C 07 F 7/04 79473

DDR C 07 F 7/08 210281

DDR C 07 F 7/18 125707

DDR C 07 F 7/18 4173576

DDR C 07 F 7/18 2532887

30

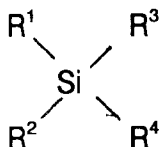
Die von uns aus den Di(acyloxy)dialkylsilanen, Di(acyloxy)diarylsilanen, Di(acyloxy)dialkoxysilanen und Tetra(acyloxy)silanen hergestellten geordneten Vesikel (Siosomen) sind bisher weder in der Patent- noch in der Fachliteratur beschrieben.

Vesikel aus Organo-Silizium-Verbindungen sind bisher weder bekannt, noch hergestellt, noch beschrieben worden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue chemische Verbindungen bereitzustellen, die sich zur Herstellung von Nicht-Phospholipid-Vesikeln eignen. Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht in der Bereitstellung neuer Nicht-Phospholipid-Vesikel, die chemisch stabil, gegen Einflüsse wie Temperaturerhöhung oder Lichteinwirkung unempfindlich und mit definierter Zusammensetzung herstellbar sind. Diese Aufgaben werden durch die Erfindung gelöst.

Gegenstand der Erfindung sind somit neue langkettige Di(acyloxy)dialkylsilane, Di(acyloxy)diarylsilane, Di(acyloxy)dialkoxysilane und Tetra(acyloxy)silane, der allgemeinen Formel I

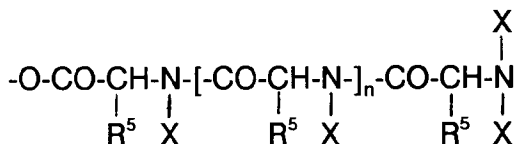
45



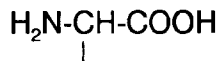
50

in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils einen Acyloxyrest der Formel R-COO- oder einen Peptidrest der Formel

55



bedeuten, wobei R einen unverzweigten oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest mit 5 bis 29 C-Atomen bedeutet, die durch ein bis drei Halogenatome, Alkoxyreste mit 1 bis 18 C-Atomen oder Aminogruppen substituiert sein können, die Reste R<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, den nach der Entfernung der Gruppe



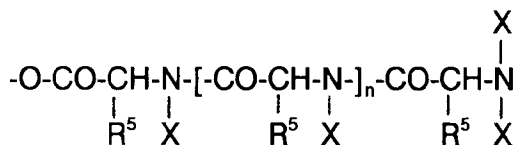
von einer in der Natur vorkommenden Aminosäure verbleibenden Rest darstellen, die Reste X, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder eine in der Peptidchemie übliche Aminoschutzgruppe darstellen und n eine ganze Zahl von 1 bis 12 bedeutet, und R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Arylgruppe mit 3 bis 14 C-Atomen, beispielsweise eine Phenylgruppe, den nach Entfernung eines Wasserstoffatoms verbleibenden Rest eines Monosaccharids, Disaccharids, Aminosuckers oder einer Hydroxycarbonsäure, einen Alkoxyrest mit 1 bis 5 C-Atomen, einen Acylrest, einer in der Natur vorkommenden Aminosäure mit freier oder geschützter Aminogruppe oder einen Di-, Tri- oder Tetrapeptidrest aus einer in der Natur vorkommenden Aminosäure mit freien oder geschützten Aminogruppen darstellen oder die Bedeutung R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> haben, wobei R einen unverzweigten oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl-, oder Alkinylrest darstellt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Vesikeln auf Nicht-Phospholipid-Basis.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Vesikel auf Nicht-Phospholipid-Basis, die aus mindestens einer konzentrischen, in sich geschlossenen Schicht von langkettigen Di(acyloxy)dialkylsilanen, Di(acyloxy)diarylsilanen, Di(acyloxy)dialkoxysilanen und Tetra(acyloxy)silanen, der allgemeinen Formel I bestehen. Die Vesikel der Erfindung werden als "Siosomen" bezeichnet. Sie können in ihren Kompartimenten - ebenso wie die bekannten Liposomen - eine Vielzahl von Wirkstoffen eingeschlossen enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb schließlich auch die Verwendung der Siosomen-Vesikel als Träger von Wirkstoffen, wie Pharmazeutika, Kosmetika, Lebens- und Futtermitteln, Enzymen, Vitaminen und Agrochemikalien.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten zwei an das Si-Atom gebundene langkettige und zwei ebenfalls an das Si-Atom gebundene verhältnismäßig kurzkettige Reste. Die langkettigen, in der Formel I mit R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> bezeichneten Reste können Acyloxyreste der Formel R-COO- oder Peptidreste der Formel

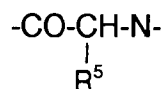


sein.

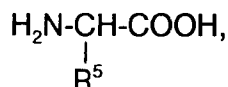
Die Acyloxyreste der Formel R-COO- weisen 6 bis 30 C-Atome auf, d.h. die Reste R enthalten 5 bis 29 C-Atome. Bevorzugt sind Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylreste mit 6 bis 18 C-Atomen.

Die Reste R können 1 bis 3 Substituenten tragen, nämlich Halogenatome, Alkoxyreste mit 1 bis 18 C-Atomen oder Aminogruppen. Die Reste R selbst können unverzweigt oder verzweigt sein.

In einer zweiten Ausführungsform bedeuten die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Peptidreste der vorstehend angegebenen Formel. In dieser Formel ist der Rest



der Rest einer in der Natur vorkommenden Aminosäure der allgemeinen Formel



also beispielsweise von Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan, Valin, Alanin, Arginin, Asparagin, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Hydroxylysin, Hydroxyprolin, Prolin, Serin oder Thyrosin.

Die Peptidreste der vorstehend angegebenen Formel in der Bedeutung von  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  können Homopolymere sein, d.h. alle Reste  $\text{R}^5$  haben die gleiche Bedeutung, oder Copolymere, bei denen die Reste  $\text{R}^5$  unterschiedliche Bedeutung haben, oder Sequenzcopolymere, in denen die aufeinanderfolgenden Aminosäureeinheiten regelmäßig angeordnet sind.

In den Peptidresten der vorstehend angegebenen Formel können die Aminogruppen in freier Form vorliegen, d.h. X hat die Bedeutung Wasserstoffatom, oder sie können die auf dem Gebiet der Peptidchemie üblichen Schutzgruppen tragen, beispielsweise Alkyl- oder Acylreste.

Die verhältnismäßig kurzkettigen Reste  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  in der Formel I können in einer Ausführungsform Alkylreste mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 C-Atomen oder Arylgruppen mit 3 bis 14 C-Atomen, vorzugsweise Phenylgruppen sein. In einer weiteren Ausführungsform können diese Reste die nach Entfernung eines Wasserstoffatoms verbleibenden Reste eines Monosaccharids, Disaccharids, Aminoszuckers oder einer Hydroxycarbonsäure sein.

Spezielle Beispiele für geeignete Monosaccharide sind Pentosen, wie Arabinose, Ribose und Xylose, sowie Hexosen, wie Glucose, Mannose, Galactose und Fructose. Beispiele für geeignete Disaccharide sind Saccharose, Lactose und Maltose. Beispiele für geeignete Aminoszucker sind Glucosamin und Galactosamin. Ein Beispiel für eine geeignete Hydroxycarbonsäure ist Glucuronsäure. Die Hydroxygruppen der Hydroxycarbonsäuren können dabei in freier, teilderivatisierter oder vollständig derivatisierter Form (Schutzgruppen) vorliegen. Spezielle Beispiele für langkettige Di(acyloxy)dialkylsilane, Di(acyloxy)diarylsilane, Di(acyloxy)dialkoxysilane und Tetra(acyloxy)silane der Erfindung sind in der nachstehenden Auflistung angegeben.

	Name	Summenformel	Molekulargewicht
--	------	--------------	------------------

---

5	* Di(octanoyloxy)dimethylsilan	$C_{18}H_{36}O_4Si$	(344)
	* Di(decanoyloxy)dimethylsilan	$C_{22}H_{44}O_4Si$	(400)
	* Di(dodecanoyloxy)dimethylsilan	$C_{26}H_{52}O_4Si$	(456)
10	* Di(tetradecanoyloxy)dimethylsilan	$C_{30}H_{60}O_4Si$	(512)
	* Di(hexadecanoyloxy)dimethylsilan	$C_{34}H_{68}O_4Si$	(568)
	* Di(octadecanoyloxy)dimethylsilan	$C_{38}H_{76}O_4Si$	(624)
15	Di(nonanoyloxy)dimethylsilan	$C_{20}H_{40}O_4Si$	(372)
	Di(undecanoyloxy)dimethylsilan	$C_{24}H_{48}O_4Si$	(428)
	Di(tridecanoyloxy)dimethylsilan	$C_{28}H_{56}O_4Si$	(484)
20	Di(pentadecanoyloxy)dimethylsilan	$C_{32}H_{64}O_4Si$	(540)
	Di(heptadecanoyloxy)dimethylsilan	$C_{36}H_{72}O_4Si$	(596)
	Di(octanoyloxy)diethylsilan	$C_{20}H_{40}O_4Si$	(372)
25	Di(nonanoyloxy)diethylsilan	$C_{22}H_{44}O_4Si$	(400)
	Di(decanoyloxy)diethylsilan	$C_{24}H_{48}O_4Si$	(428)
	Di(undecanoyloxy)diethylsilan	$C_{26}H_{52}O_4Si$	(456)
30	Di(dodecanoyloxy)diethylsilan	$C_{28}H_{56}O_4Si$	(484)
	Di(tridecanoyloxy)diethylsilan	$C_{30}H_{60}O_4Si$	(512)
	Di(tetradecanoyloxy)diethylsilan	$C_{32}H_{64}O_4Si$	(540)
35	Di(pentadecanoyloxy)diethylsilan	$C_{34}H_{68}O_4Si$	(568)
	Di(hexadecanoyloxy)diethylsilan	$C_{36}H_{72}O_4Si$	(596)
	Di(heptadecanoyloxy)diethylsilan	$C_{38}H_{76}O_4Si$	(624)
40	Di(octadecanoyloxy)diethylsilan	$C_{40}H_{80}O_4Si$	(652)
	Di(octanoyloxy)dipropylsilan	$C_{22}H_{44}O_4Si$	(400)

45

50

55

	Di(nonanoyloxy)dipropylsilan	$C_{24}H_{48}O_4Si$	(428)
	Di(decanoyloxy)dipropylsilan	$C_{26}H_{52}O_4Si$	(456)
5	Di(undecanoyloxy)dipropylsilan	$C_{28}H_{56}O_4Si$	(484)
	Di(dodecanoyloxy)dipropylsilan	$C_{30}H_{60}O_4Si$	(512)
	Di(tridecanoyloxy)dipropylsilan	$C_{32}H_{64}O_4Si$	(540)
10	Di(tetradecanoyloxy)dipropylsilan	$C_{34}H_{68}O_4Si$	(568)
	Di(pentadecanoyloxy)dipropylsilan	$C_{36}H_{72}O_4Si$	(596)
	Di(hexadecanoyloxy)dipropylsilan	$C_{38}H_{76}O_4Si$	(624)
15	Di(heptadecanoyloxy)dipropylsilan	$C_{40}H_{80}O_4Si$	(652)
	Di(octadecanoyloxy)dipropylsilan	$C_{42}H_{84}O_4Si$	(680)
	Di(octanoyloxy)diisopropylsilan	$C_{22}H_{44}O_4Si$	(400)
20	Di(nonanoyloxy)diisopropylsilan	$C_{24}H_{48}O_4Si$	(428)
	Di(decanoyloxy)diisopropylsilan	$C_{26}H_{52}O_4Si$	(456)
	Di(undecanoyloxy)diisopropylsilan	$C_{28}H_{56}O_4Si$	(484)
25	Di(dodecanoyloxy)diisopropylsilan	$C_{30}H_{60}O_4Si$	(512)
	Di(tridecanoyloxy)diisopropylsilan	$C_{32}H_{64}O_4Si$	(540)
	Di(tetradecanoyloxy)diisopropylsilan	$C_{34}H_{68}O_4Si$	(568)
30	Di(pentadecanoyloxy)diisopropylsilan	$C_{36}H_{72}O_4Si$	(596)
	Di(hexadecanoyloxy)diisopropylsilan	$C_{38}H_{76}O_4Si$	(624)
	Di(heptadecanoyloxy)diisopropylsilan	$C_{40}H_{80}O_4Si$	(652)
35	Di(octadecanoyloxy)diisopropylsilan	$C_{42}H_{84}O_4Si$	(680)
	Di(linoylooxy)dimethylsilan	$C_{38}H_{68}O_4Si$	(616)
40	Di(linolenoylooxy)dimethylsilan	$C_{38}H_{64}O_4Si$	(612)
	Di(oleylooxy)dimethylsilan	$C_{38}H_{72}O_4Si$	(620)
	Di(linoylooxy)diethylsilan	$C_{40}H_{72}O_4Si$	(644)
45	Di(linolenoylooxy)diethylsilan	$C_{40}H_{68}O_4Si$	(640)
	Di(oleylooxy)diethylsilan	$C_{40}H_{76}O_4Si$	(648)
	Di(linoylooxy)dipropylsilan	$C_{42}H_{76}O_4Si$	(672)
50	Di(linolenoylooxy)dipropylsilan	$C_{42}H_{72}O_4Si$	(668)

	Di(oleylooxy)dipropylsilan	$C_{42}H_{80}O_4Si$	(676)
	Di(linoylooxy)diisopropylsilan	$C_{42}H_{76}O_4Si$	(672)
5	Di(linolenoylooxy)diisopropylsilan	$C_{42}H_{72}O_4Si$	(668)
	Di(oleylooxy)diisopropylsilan	$C_{42}H_{80}O_4Si$	(676)
	Dimethyl bis(triglycyl)silylester	$C_{14}H_{26}O_8N_6Si$	(434)
10	Dimethyl bis(tetraglycyl)silylester	$C_{18}H_{32}O_{10}N_8Si$	(548)
	Dimethyl bis(pentaglycyl)silylester	$C_{22}H_{38}O_{12}N_{10}Si$	(662)
	Dimethyl bis(hexaglycyl)silylester	$C_{26}H_{44}O_{14}N_{12}Si$	(776)
15	Dimethyl bis(heptaglycyl)silylester	$C_{30}H_{50}O_{16}N_{14}Si$	(890)
	Dimethyl bis(octaglycyl)silylester	$C_{34}H_{56}O_{18}N_{16}Si$	(1004)
	Dimethyl bis(nonaglycyl)silylester	$C_{38}H_{62}O_{20}N_{18}Si$	(1118)
20	Dimethyl bis(decaglycyl)silylester	$C_{42}H_{68}O_{22}N_{20}Si$	(1232)
	Diethyl bis(triglycyl)silylester	$C_{16}H_{30}O_8N_6Si$	(462)
	Diethyl bis(tetraglycyl)silylester	$C_{20}H_{36}O_{10}N_8Si$	(576)
25	Diethyl bis(pentaglycyl)silylester	$C_{24}H_{42}O_{12}N_{10}Si$	(690)
	Diethyl bis(hexaglycyl)silylester	$C_{28}H_{48}O_{14}N_{12}Si$	(804)
	Diethyl bis(heptaglycyl)silylester	$C_{32}H_{54}O_{16}N_{14}Si$	(918)
30	Diethyl bis(octaglycyl)silylester	$C_{36}H_{60}O_{18}N_{16}Si$	(1032)
	Diethyl bis(nonaglycyl)silylester	$C_{40}H_{66}O_{20}N_{18}Si$	(1146)
35	Diethyl bis(decaglycyl)silylester	$C_{44}H_{72}O_{22}N_{20}Si$	(1260)
	Dipropyl bis(triglycyl)silylester	$C_{18}H_{34}O_8N_6Si$	(490)
	Dipropyl bis(tetraglycyl)silylester	$C_{22}H_{40}O_{10}N_8Si$	(604)
40	Dipropyl bis(pentaglycyl)silylester	$C_{26}H_{46}O_{12}N_{10}Si$	(718)
	Dipropyl bis(hexaglycyl)silylester	$C_{30}H_{52}O_{14}N_{12}Si$	(832)
	Dipropyl bis(heptaglycyl)silylester	$C_{34}H_{58}O_{16}N_{14}Si$	(946)
45	Dipropyl bis(octaglycyl)silylester	$C_{38}H_{64}O_{18}N_{16}Si$	(1060)
	Dipropyl bis(nonaglycyl)silylester	$C_{42}H_{70}O_{20}N_{18}Si$	(1174)
	Dipropyl bis(decaglycyl)silylester	$C_{46}H_{76}O_{22}N_{20}Si$	(1288)
50	Diisopropyl bis(triglycyl)silylester	$C_{18}H_{34}O_8N_6Si$	(490)



	Diisopropyl bis(tetraglycyl)silylester	$C_{22}H_{40}O_{10}N_8Si$	(604)
	Diisopropyl bis(pentaglycyl)silylester	$C_{26}H_{46}O_{12}N_{10}Si$	(718)
5	Diisopropyl bis(hexaglycyl)silylester	$C_{30}H_{52}O_{14}N_{12}Si$	(832)
	Diisopropyl bis(heptaglycyl)silylester	$C_{34}H_{58}O_{16}N_{14}Si$	(946)
	Diisopropyl bis(octaglycyl)silylester	$C_{38}H_{64}O_{18}N_{16}Si$	(1060)
10	Diisopropyl bis(nonaglycyl)silylester	$C_{42}H_{70}O_{20}N_{18}Si$	(1174)
	Diisopropyl bis(decaglycyl)silylester	$C_{46}H_{76}O_{22}N_{20}Si$	(1288)
	Dimethyl bis(trialanyl)silylester	$C_{20}H_{38}O_8N_6Si$	(518)
15	Dimethyl bis(tetraalanyl)silylester	$C_{26}H_{48}O_{10}N_8Si$	(660)
	Dimethyl bis(pentaalanyl)silylester	$C_{32}H_{58}O_{12}N_{10}Si$	(802)
	Dimethyl bis(hexaalanyl)silylester	$C_{38}H_{68}O_{14}N_{12}Si$	(944)
20	Dimethyl bis(heptaalanyl)silylester	$C_{44}H_{78}O_{16}N_{14}Si$	(1086)
	Dimethyl bis(octaalanyl)silylester	$C_{50}H_{88}O_{18}N_{16}Si$	(1228)
	Dimethyl bis(nonaalanyl)silylester	$C_{56}H_{98}O_{20}N_{18}Si$	(1370)
25	Dimethyl bis(decaalanyl)silylester	$C_{62}H_{108}O_{22}N_{20}Si$	(1512)
	Diethyl bis(trialanyl)silylester	$C_{22}H_{42}O_8N_6Si$	(546)
30	Diethyl bis(tetraalanyl)silylester	$C_{28}H_{52}O_{10}N_8Si$	(688)
	Diethyl bis(pentaalanyl)silylester	$C_{34}H_{62}O_{12}N_{10}Si$	(830)
	Diethyl bis(hexaalanyl)silylester	$C_{40}H_{72}O_{14}N_{12}Si$	(972)
35	Diethyl bis(heptaalanyl)silylester	$C_{46}H_{82}O_{16}N_{14}Si$	(1114)
	Diethyl bis(octaalanyl)silylester	$C_{52}H_{92}O_{18}N_{16}Si$	(1256)
	Diethyl bis(nonaalanyl)silylester	$C_{58}H_{102}O_{20}N_{18}Si$	(1398)
40	Diethyl bis(decaalanyl)silylester	$C_{64}H_{112}O_{22}N_{20}Si$	(1540)
	Dipropyl bis(trialanyl)silylester	$C_{24}H_{46}O_8N_6Si$	(574)
	Dipropyl bis(tetraalanyl)silylester	$C_{30}H_{56}O_{10}N_8Si$	(716)
45	Dipropyl bis(pentaalanyl)silylester	$C_{36}H_{66}O_{12}N_{10}Si$	(858)
	Dipropyl bis(hexaalanyl)silylester	$C_{42}H_{76}O_{14}N_{12}Si$	(1000)
	Dipropyl bis(heptaalanyl)silylester	$C_{48}H_{86}O_{16}N_{14}Si$	(1142)
50	Dipropyl bis(octaalanyl)silylester	$C_{54}H_{96}O_{18}N_{16}Si$	(1284)

	Dipropyl bis(nonaalanyl)silylester	$C_{60}H_{106}O_{20}N_{18}Si$	(1426)
	Dipropyl bis(decaalanyl)silylester	$C_{66}H_{116}O_{22}N_{20}Si$	(1568)
5	Diisopropyl bis(trialanyl)silylester	$C_{24}H_{46}O_8N_6Si$	(574)
	Diisopropyl bis(tetraalanyl)silylester	$C_{30}H_{56}O_{10}N_8Si$	(716)
	Diisopropyl bis(pentaalanyl)silylester	$C_{36}H_{66}O_{12}N_{10}Si$	(858)
10	Diisopropyl bis(hexaalanyl)silylester	$C_{42}H_{76}O_{14}N_{12}Si$	(1000)
	Diisopropyl bis(heptaalanyl)silylester	$C_{48}H_{86}O_{16}N_{14}Si$	(1142)
	Diisopropyl bis(octaalanyl)silylester	$C_{54}H_{96}O_{18}N_{16}Si$	(1284)
15	Diisopropyl bis(nonaalanyl)silylester	$C_{60}H_{106}O_{20}N_{18}Si$	(1426)
	Diisopropyl bis(decaalanyl)silylester	$C_{66}H_{116}O_{22}N_{20}Si$	(1568)
20	Dimethyl bis(trivalyl)silylester	$C_{32}H_{62}O_8N_6Si$	(686)
	Dimethyl bis(tetravalyl)silylester	$C_{42}H_{80}O_{10}N_8Si$	(884)
	Dimethyl bis(pentavalyl)silylester	$C_{52}H_{98}O_{12}N_{10}Si$	(1082)
25	Dimethyl bis(hexavalyl)silylester	$C_{62}H_{116}O_{14}N_{12}Si$	(1280)
	Dimethyl bis(heptavalyl)silylester	$C_{72}H_{134}O_{16}N_{14}Si$	(1478)
	Dimethyl bis(octavalyl)silylester	$C_{82}H_{152}O_{18}N_{16}Si$	(1676)
30	Dimethyl bis(nonavalyl)silylester	$C_{92}H_{170}O_{20}N_{18}Si$	(1874)
	Dimethyl bis(decavalyl)silylester	$C_{102}H_{188}O_{22}N_{20}Si$	(2072)
	Diethyl bis(trivalyl)silylester	$C_{34}H_{66}O_8N_6Si$	(714)
35	Diethyl bis(tetravalyl)silylester	$C_{44}H_{84}O_{10}N_8Si$	(912)
	Diethyl bis(pentavalyl)silylester	$C_{54}H_{102}O_{12}N_{10}Si$	(1110)
	Diethyl bis(hexavalyl)silylester	$C_{64}H_{120}O_{14}N_{12}Si$	(1308)
40	Diethyl bis(heptavalyl)silylester	$C_{74}H_{138}O_{16}N_{14}Si$	(1506)
	Diethyl bis(octavalyl)silylester	$C_{84}H_{156}O_{18}N_{16}Si$	(1704)
	Diethyl bis(nonavalyl)silylester	$C_{94}H_{174}O_{20}N_{18}Si$	(1902)
45	Diethyl bis(decavalyl)silylester	$C_{104}H_{192}O_{22}N_{20}Si$	(2100)
	Dipropyl bis(trivalyl)silylester	$C_{36}H_{70}O_8N_6Si$	(742)
	Dipropyl bis(tetravalyl)silylester	$C_{46}H_{88}O_{10}N_8Si$	(940)
50	Dipropyl bis(pentavalyl)silylester	$C_{56}H_{106}O_{12}N_{10}Si$	(1138)

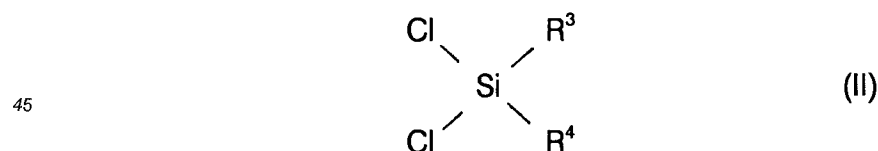
	Dipropyl bis(hexavalyl)silylester	$C_{66}H_{124}O_{14}N_{12}Si$	(1336)
	Dipropyl bis(heptavalyl)silylester	$C_{76}H_{142}O_{16}N_{14}Si$	(1534)
5	Dipropyl bis(octavalyl)silylester	$C_{86}H_{160}O_{18}N_{16}Si$	(1732)
	Dipropyl bis(nonavalyl)silylester	$C_{96}H_{178}O_{20}N_{18}Si$	(1930)
	Dipropyl bis(decavalyl)silylester	$C_{106}H_{196}O_{22}N_{20}Si$	(2128)
10	Dimethyl bis(triphenylalanyl)silylester	$C_{56}H_{62}O_8N_6Si$	(974)
	Dimethyl bis(tetraphenylalanyl)silylester	$C_{74}H_{80}O_{10}N_8Si$	(1268)
	Dimethyl bis(pentaphenylalanyl)silylester	$C_{92}H_{98}O_{12}N_{10}Si$	(1562)
15	Dimethyl bis(hexaphenylalanyl)silylester	$C_{110}H_{116}O_{14}N_{12}Si$	(1856)
	Dimethyl bis(heptaphenylalanyl)silylester	$C_{128}H_{134}O_{16}N_{14}Si$	(2150)
	Dimethyl bis(octaphenylalanyl)silylester	$C_{146}H_{152}O_{18}N_{16}Si$	(2444)
20	Dimethyl bis(nonaphenylalanyl)silylester	$C_{164}H_{170}O_{20}N_{18}Si$	(2738)
	Dimethyl bis(decaphenylalanyl)silylester	$C_{182}H_{188}O_{22}N_{20}Si$	(3032)
25	Diethyl bis(triphenylalanyl)silylester	$C_{58}H_{66}O_8N_6Si$	(1002)
	Diethyl bis(tetraphenylalanyl)silylester	$C_{76}H_{84}O_{10}N_8Si$	(1296)
	Diethyl bis(pentaphenylalanyl)silylester	$C_{94}H_{102}O_{12}N_{10}Si$	(1590)
30	Diethyl bis(hexaphenylalanyl)silylester	$C_{112}H_{120}O_{14}N_{12}Si$	(1884)
	Diethyl bis(heptaphenylalanyl)silylester	$C_{130}H_{138}O_{16}N_{14}Si$	(2178)
	Diethyl bis(octaphenylalanyl)silylester	$C_{148}H_{156}O_{18}N_{16}Si$	(2472)
35	Diethyl bis(nonaphenylalanyl)silylester	$C_{166}H_{174}O_{20}N_{18}Si$	(2766)
	Diethyl bis(decaphenylalanyl)silylester	$C_{184}H_{192}O_{22}N_{20}Si$	(3060)
	Dipropyl bis(triphenylalanyl)silylester	$C_{60}H_{70}O_8N_6Si$	(1030)
40	Dipropyl bis(tetraphenylalanyl)silylester	$C_{78}H_{88}O_{10}N_8Si$	(1324)
	Dipropyl bis(pentaphenylalanyl)silylester	$C_{96}H_{106}O_{12}N_{10}Si$	(1618)
	Dipropyl bis(hexaphenylalanyl)silylester	$C_{114}H_{124}O_{14}N_{12}Si$	(1912)
45	Dipropyl bis(heptaphenylalanyl)silylester	$C_{132}H_{142}O_{16}N_{14}Si$	(2206)
	Dipropyl bis(octaphenylalanyl)silylester	$C_{150}H_{160}O_{18}N_{16}Si$	(2500)
	Dipropyl bis(nonaphenylalanyl)silylester	$C_{168}H_{178}O_{20}N_{18}Si$	(2794)
50	Dipropyl bis(decaphenylalanyl)silylester	$C_{186}H_{196}O_{22}N_{20}Si$	(3088)

	* Di(octanoyloxy)diphenylsilan	$C_{28}H_{40}O_4Si$	(468)
	* Di(decanoyloxy)diphenylsilan	$C_{32}H_{48}O_4Si$	(524)
5	* Di(dodecanoyloxy)diphenylsilan	$C_{36}H_{56}O_4Si$	(581)
	* Di(tetradecanoyloxy)diphenylsilan	$C_{40}H_{64}O_4Si$	(637)
	* Di(hexadecanoyloxy)diphenylsilan	$C_{44}H_{72}O_4Si$	(693)
10	* Di(octadecanoyloxy)diphenylsilan	$C_{48}H_{80}O_4Si$	(749)
	Di(nonanoyloxy)diphenylsilan	$C_{30}H_{44}O_4Si$	(496)
	Di(undecanoyloxy)diphenylsilan	$C_{34}H_{52}O_4Si$	(552)
15	Di(tridecanoyloxy)diphenylsilan	$C_{38}H_{60}O_4Si$	(608)
	Di(pentadecanoyloxy)diphenylsilan	$C_{42}H_{68}O_4Si$	(664)
	Di(heptadecanoyloxy)diphenylsilan	$C_{46}H_{76}O_4Si$	(720)
20	Di(linoyloxy)diphenylsilan	$C_{48}H_{72}O_4Si$	(740)
	Di(linolenoyloxy)diphenylsilan	$C_{48}H_{68}O_4Si$	(736)
	Di(oleyloxy)diphenylsilan	$C_{48}H_{76}O_4Si$	(744)
25	Diphenyl bis(triglycyl)silylester	$C_{24}H_{30}O_8N_6Si$	(558)
	Diphenyl bis(tetraglycyl)silylester	$C_{28}H_{36}O_{10}N_8Si$	(672)
30	Diphenyl bis(pentaglycyl)silylester	$C_{32}H_{42}O_{12}N_{10}Si$	(786)
	Diphenyl bis(hexaglycyl)silylester	$C_{36}H_{48}O_{14}N_{12}Si$	(900)
	Diphenyl bis(heptaglycyl)silylester	$C_{40}H_{54}O_{16}N_{14}Si$	(1014)
35	Diphenyl bis(octaglycyl)silylester	$C_{44}H_{60}O_{18}N_{16}Si$	(1128)
	Diphenyl bis(nonaglycyl)silylester	$C_{48}H_{66}O_{20}N_{18}Si$	(1242)
	Diphenyl bis(decaglycyl)silylester	$C_{52}H_{72}O_{22}N_{20}Si$	(1356)
40	Diphenyl bis(trialanyl)silylester	$C_{30}H_{42}O_8N_6Si$	(642)
	Diphenyl bis(tetraalanyl)silylester	$C_{34}H_{48}O_{10}N_8Si$	(756)
	Diphenyl bis(pentaalanyl)silylester	$C_{38}H_{54}O_{12}N_{10}Si$	(870)
45	Diphenyl bis(hexaalanyl)silylester	$C_{42}H_{60}O_{14}N_{12}Si$	(984)
	Diphenyl bis(heptaalanyl)silylester	$C_{46}H_{66}O_{16}N_{14}Si$	(1098)
	Diphenyl bis(octaalanyl)silylester	$C_{50}H_{72}O_{18}N_{16}Si$	(1212)
50	Diphenyl bis(nonaalanyl)silylester	$C_{54}H_{78}O_{20}N_{18}Si$	(1326)

	Diphenyl bis(decaalanyl)silylester	$C_{58}H_{84}O_{22}N_{20}Si$	(1440)
	Diphenyl bis(trivalyl)silylester	$C_{42}H_{66}O_8N_6Si$	(810)
5	Diphenyl bis(tetravalyl)silylester	$C_{46}H_{72}O_{10}N_8Si$	(924)
	Diphenyl bis(pentavalyl)silylester	$C_{50}H_{78}O_{12}N_{10}Si$	(1038)
	Diphenyl bis(hexavalyl)silylester	$C_{54}H_{84}O_{14}N_{12}Si$	(1152)
10	Diphenyl bis(heptavalyl)silylester	$C_{58}H_{90}O_{16}N_{14}Si$	(1266)
	Diphenyl bis(octavalyl)silylester	$C_{62}H_{96}O_{18}N_{16}Si$	(1380)
	Diphenyl bis(nonavalyl)silylester	$C_{66}H_{102}O_{20}N_{18}Si$	(1494)
15	Diphenyl bis(decavalyl)silylester	$C_{70}H_{108}O_{22}N_{20}Si$	(1608)
	Diphenyl bis(triphenylalanyl)silylester	$C_{94}H_{90}O_8N_6Si$	(1458)
20	Diphenyl bis(tetraphenylalanyl)silylester	$C_{98}H_{96}O_{10}N_8Si$	(1572)
	Diphenyl bis(pentaphenylalanyl)silylester	$C_{102}H_{102}O_{12}N_{10}Si$	(1686)
	Diphenyl bis(hexaphenylalanyl)silylester	$C_{106}H_{108}O_{14}N_{12}Si$	(1800)
25	Diphenyl bis(heptaphenylalanyl)silylester	$C_{110}H_{114}O_{16}N_{14}Si$	(1914)
	Diphenyl bis(octaphenylalanyl)silylester	$C_{114}H_{120}O_{18}N_{16}Si$	(2028)
	Diphenyl bis(nonaphenylalanyl)silylester	$C_{118}H_{126}O_{20}N_{18}Si$	(2142)
30	Diphenyl bis(decaphenylalanyl)silylester	$C_{122}H_{132}O_{22}N_{20}Si$	(2256)

\* Angaben über Schmelzpunkt und Ausbeute sind in den Ausführungs-  
beispielen enthalten

Zur Herstellung der langkettigen Di(acyloxy)dialkylsilane, Di(acyloxy)diarylsilane, Di(acyloxy)-  
dialkoxysilane und Tetra(acyloxy)silane der Erfindung kann beispielsweise ein Dichlorsilan der allgemeinen  
Formel II



in der  $R^3$  und  $R^4$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Carbonsäure der Formel  
 $R^1H$  bzw.  $R^2H$  oder einem reaktiven Derivat davon, umgesetzt werden.  $R^1$  und  $R^2$  haben dabei die  
vorstehend angegebenen Bedeutungen. Beispielsweise kann man die Dichlorsilane (II) in wasserfreiem  
Ether mit den Natriumsalzen entsprechender Carbonsäuren mit den Acyloxyresten oder Peptidketten  
umsetzen. Die Umsetzung verläuft unter Rühren innerhalb einiger Stunden.

Zur Aufarbeitung wird zunächst überschüssiges Dichlorsilan durch Hinzufügen von Wasser hydrolysiert.  
Danach wird mehrmals mit Ether oder einem anderen Lösungsmittel extrahiert, die vereinigten Extrakte  
gesammelt, getrocknet und im Vakuum eingengt. Die erhaltenen Silane der Erfindung können dann aus  
einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert werden.

Die disubstituierten Diphenylsilane als Vertreter der disubstituierten Diarylsilane werden aus Dichlordiphenylsilanen und den Natriumsalzen entsprechender Alkan- und Alkensäuren sowie durch Umsetzung mit Peptidketten erhalten. Die Umsetzung erfolgt in stöchiometrischen Anteilen in Ether oder einem anderen Lösungsmittel bei einer Temperatur von ca. 40°C unter Rühren. Anschließend wird ca. 4 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Das ausfallende Produkt wird mit Wasser versetzt und dreimal mit je 10 ml Ether oder einem anderen Lösungsmittel/Lösungsmittelgemisch extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Die Verbindungen der Formel I bilden beim Übergang aus einer organischen Phase in eine wäßrige Phase geordnete Strukturen aus, die in Analogie zu den Liposomen aus Phospholipiden als Siosomen bezeichnet werden. Somit eignen sich die langkettigen Di(acyloxy)dialkylsilane, Di(acyloxy)diarylsilane, Di(acyloxy)dialkoxysilane und Tetra(acyloxy)silane der Erfindungen zur Herstellung von stabilen Vesikeln auf Nicht-Phospholipid-Basis, den sogenannten Siosomen, die reproduzierbare Eigenschaften aufweisen und gegenüber äußeren Einflüssen, wie Temperatur und Licht, unempfindlich sind. Die Siosomen können als Träger verschiedenartiger Wirkstoffe, wie Pharmazeutika, Enzyme, pflanzliche Wirkstoffe, Kosmetika u.a. eine breite Anwendung finden.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb die Verwendung der langkettigen Di(acyloxy)dialkylsilane, Di(acyloxy)diarylsilane, Di(acyloxy)dialkoxysilane und Tetra(acyloxy)silane zur Herstellung von Vesikeln (Siosomen).

In Abhängigkeit von substanzspezifischen Eigenschaften, wie Kettenlänge der Seitenketten der Verbindungen der allgemeinen Formel I, Injektionsgeschwindigkeit, Temperatur und Rührgeschwindigkeit, können Siosomen unterschiedlicher Größe und Struktur (unilamellar, multilamellar und heterolamellar) erhalten werden, die gegenüber Liposomen der Phospholipide den Vorteil besitzen, chemisch stabil zu sein, und die eine definierte Zusammensetzung aufweisen. Siosomen mit heterolamellarer Struktur sind entweder unilamellare Vesikel, die in den größeren multilamellaren Vesikeln eingeschlossen sind oder es handelt sich um multilamellare Vesikel, die in größeren unilamellaren Vesikeln eingeschlossen sind. Ebenso kann bei der Herstellung der Siosomen eine heterogene Mischung von uni- und multilamellaren Vesikeln entstehen. Die Siosomen der Erfindung besitzen gute Einschlußkapazitäten, sind stabil und lassen sich leicht und reproduzierbar herstellen. Es werden Einschlußparameter erreicht, die die Siosomen zu bevorzugten Trägern für verschiedenartige Wirkstoffe machen.

Zur Herstellung der Siosomen aus den langkettigen Di(acyloxy)dialkylsilanen der Erfindung wird beispielsweise eine modifizierte Injektionsmethode benutzt, bei der die wäßrige Phase, die die einzuschließenden Verbindungen enthalten kann, gerührt wird, um das organische Lösungsmittel, das die Siosomen bildenden Verbindungen der allgemeinen Formel I enthält, schneller zu verdampfen. Je nach Löslichkeit kann die einzuschließende Substanz sich entweder in der wäßrigen oder in der organischen Phase befinden.

Die Bereitung der Siosomen-Dispersionen in der oben beschriebenen Form erfolgt vorzugsweise in doppelwandigen, temperierbaren Gefäßen, wobei die Temperatur nahe der Siedetemperatur des verwendeten organischen Lösungsmittels liegt. Von den Herstellungsbedingungen, unter anderem Rührgeschwindigkeit, Injektionsgeschwindigkeit und Temperatur, ist es abhängig, ob unilamellare, und/oder multilamellare, oder/und heterolamellare, kleine oder/und große Siosomen erhalten werden.

Die Verwendung von Siosomen:

1. Die Verwendung von Siosomen als Wirkstoff, Wirkstoff-Prodrug, Wirkstoffe-Pro-Prodrug oder Hilfsstoffe für Humanarzneistoffe, Tierarzneistoffe, Impfstoffe, Enzyme, Coenzyme, Isoenzyme, Vitamine, Hormone, Proteine, Peptide, Kohlenhydrate, Naturstoffe, Kosmetika, Zahnpflegemittel, Haut- und Haarpflegemittel, Hauttalg und Reinigungsmittel, Lebensmittel oder Lebensmittelzusätze, Futtermittel, Konservierungsmittel und andere Zusätze, Riechstoffe, strukturverwandte Riechstoffe wie Pheromone und Aromastoffe, für landwirtschaftliche Zwecke eingesetzte Produkte wie Düngemittel, Biozide wie Pestizide, Herbizide oder Fungizide, Micellenbildner (Detergentien), Desinfektionsmittel, Metallprodukte, Nicht-Metallprodukte, chemische Produkte, Umweltprodukte.

2. Die Verwendung von Siosomen als Pro-Träger und/oder Träger im festen, im flüssigen oder im gasförmigen Zustand als Suspensionen/Dispersionen, als multilamellare Vesikel, unilamellare Vesikel und heterolamellare Vesikel, Reverse-phase Evaporation Vesicles, große einschichtige Vesikel, heterogene Vesikel (multilamellare, unilamellare, heterolamellare, kleine, große).

3. Die Verwendung von Siosomen als Pro-Träger (Pro-Siosomen) mit denen man feste, flüssige oder gasförmige Dispersionen oder Suspensionen aus diesen Silicium-Verbindungen (den Verbindungen im Einzelnen oder als Gemisch mit einem anderen Stoff/Stoffen nach Zugabe und/oder im Beisein von

Wasser, wäßrigen Lösungen, Lösungsgemischen, Suspensionen, physiologischen Flüssigkeiten) und Vesikel jeder Art und Größe erhält (multilamellare, unilamellare, heterolamellare, einschichtige, Reverse-phase Evaporation Vesicles).

4. Die Verwendung von Siosomen bei der Vorbereitung, Herstellung und Lagerung von parenteralen Arzneiformen, rektalen und vaginalen Arzneiformen, perkutanen, subkutanen und transdermalen Arzneiformen, Arzneiformen zur Anwendung am Auge, Arzneiformen zur Anwendung in der Nase und dem Ohr, perorale Arzneiformen mit rascher Wirkstofffreisetzung, perorale Arzneiformen mit langsamer Wirkstofffreisetzung, perorale Arzneiformen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung, dentale Applikation oder topische Applikationsformen.
5. Die Verwendung von Siosomen als Bestandteil oder in Mischung mit natürlichen und/oder synthetischen Polymeren aller Art wie Stärke, Stärkehydrolyse- und andere Stärkeabbauprodukte, Polyethylenglycol und andere lösliche, schwerlösliche und unlösliche Polymere.
6. Die Verwendung von Siosomen als Bindemittel, osmotisches Agens, Stabilisator, Antioxidantien, "Penetrationsenhancer", Adjuvantien.
7. Die Verwendung von Siosomen als Pro-Träger, Träger, Bindemittel, Verankerungsmittel für die Vorbereitung, Lagerung und Herstellung von Antigenen, Antigenkonjugaten und Antigenpräparaten, Antikörpern, Antikörperkonjugaten und Antikörperpräparaten, Haptenen, Haptenkonjugaten und Haptenpräparaten, Bakterien, Bakterienkonjugaten und Bakterienpräparaten, Virus, Viruskonjugaten und Viruspräparaten, Heparin, Heparinkonjugaten, Heparinformulierungen und Präparaten, Immunostimulantien, Immunostimulantienkonjugaten und Präparaten, Humanarzneistoffen, Tierarzneistoffen, Impfstoffen, Enzymen, Coenzymen, Isoenzymen, Vitaminen, Hormonen, Proteinen, Peptiden, Kohlenhydraten, Naturstoffen, Kosmetika, Zahnpflegemitteln, Haut- und Haarpflegemitteln, Hauttalg und Reinigungsmitteln, Lebensmitteln, Lebensmittelzusätzen, Futtermitteln, Konservierungsmitteln und anderen Zusätzen, Riechstoffen, strukturverwandten Riechstoffen wie Pheromone und Aromastoffe, für landwirtschaftliche Zwecke eingesetzte Produkte wie Düngemittel, Biozide wie Pestizide, Herbizide oder Fungizide, Micellenbildnern (Detergentien), Desinfektionsmitteln, Metallprodukten, Nicht-Metallprodukten, chemischen Produkten und umweltorientierten Produkten.
8. Die Verwendung von Siosomen bei der Vorbereitung, Herstellung und Lagerung von Diagnostika, Kontrastmitteln und Radiotracer für die Krebsdiagnostik.
9. Die Verwendung von Siosomen bei der Vorbereitung, Herstellung und Lagerung von Kapseln, Mikroapseln, Microhohlkugeln, Membranen, Membran-controlled Systems, Hydrogelen, Minipumps für Implantationen, Matrices.
10. Die Verwendung von Siosomen bei der Vorbereitung, Erstellung und Herstellung von Mitteln für gentechnologische Methoden und Verfahren, analytische Methoden und Verfahren, immunologische Methoden und Verfahren, für in-vivo-Untersuchungen und für in-vitro-Untersuchungen.
11. Die Verwendung zur Herstellung von pulverförmigen Mischungen zur Herstellung von Siosomen für pharmazeutische, medizinische, diagnostische, kosmetische, chemische, umweltorientierte und/oder technische Zwecke.
12. Die Verwendung zur Herstellung von Controlled Release Systems für Arzneimittel, Kosmetika, Pflanzenwirkstoffe, landwirtschaftliche Zwecke eingesetzte Produkte (Düngemittel, Biozide wie Pestizide, Herbizide, Fungizide).
13. Die Verwendung von Siosomen bei der Vorbereitung, Herstellung und Lagerung von Implantationsmaterialien und Prothesen.

Die Erfindung soll nachstehend an sieben Ausführungsbeispielen näher erläutert werden:

#### **A. Beispiele für die Herstellung von langkettigen Di(acyloxy)dialkylsilanen, Di(acyloxy)-diarylsilanen, Di(acyloxy)dialkoxysilanen und Tetra(acyloxy)silanen:**

##### Beispiel 1:

Herstellung von Di(decanoyloxy)dimethylsilan

0.012 mol Dimethyldichlorsilan werden in 50 ml wasserfreiem Ether aufgenommen und unter Rühren mit 0.02 mol Natriumdecanoat bei 40 °C versetzt. Um die Ausbeute zu erhöhen, wird ein Überschuß an Dimethyldichlorsilan zugegeben. Anschließend wird ca. drei Stunden bei 40 °C weitergerührt. Zur Hydrolyse des überschüssigen Dimethyldichlorsilans wird mit Wasser versetzt und 3 bis 5 mal mit ca. je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und nach Abfiltrieren im Vakuum eingeengt. Das zurückbleibende Di(decanoyloxy)dimethylsilan wird aus Heptan

umkristallisiert.

Summenformel:  $C_{22}H_{44}O_4Si$

Molmasse: 400.4

Schmelzpunkt: 32-33 °C

5 Ausbeute: 92 %

#### Beispiel 2:

Herstellung von Di(octadecanoyloxy)dimethylsilan

10

0.012 mol Dimethyldichlorsilan werden in 50 ml wasserfreiem Ether aufgenommen und unter Rühren mit 0.02 mol Natriumoctadecanoat bei 40 °C versetzt. Anschließend wird wiederum ca. drei Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Zersetzung des überschüssigen Dimethyldichlorsilans mit Wasser, wird wie bei Beispiel 1 aufgearbeitet. Aus Heptan wird umkristallisiert.

15

Summenformel:  $CH_{38}H_{76}O_4Si$

Molmasse: 624.7

Schmelzpunkt: 62-64 °C

Ausbeute: 68 %

#### 20 Beispiel 3:

Herstellung von Di(octanoyloxy)diphenylsilan:

0.01 mol Dichlordiphenylsilan werden in 50 ml wasserfreiem Ether aufgenommen und unter Rühren mit 25 0.02 mol Natriumoctanoat bei 40 °C versetzt. Es wird ca. 5 Stunden nachgerührt, anschließend mit Wasser versetzt und mit dreimal je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Summenformel:  $C_{28}H_{40}O_4Si$

Molmasse: 468.4

30

Schmelzpunkt: 88-90 °C

Ausbeute: 88 %

Folgende Substanzen wurden nach den aufgeführten Beispielen synthetisiert:

- Di(decanoyloxy)diphenylsilan:

35

Summenformel:  $C_{32}H_{48}O_4Si$

Molmasse: 524.4

Schmelzpunkt: 90-92 °C

Ausbeute: 88 %

- Di(dodecanoyloxy)diphenylsilan:

40

Summenformel:  $C_{36}H_{56}O_4Si$

Molmasse: 580.5

Schmelzpunkt: 92-95 °C

Ausbeute: 86 %

- Di(tetradecanoyloxy)diphenylsilan:

45

Summenformel:  $C_{40}H_{64}O_4Si$

Molmasse: 636.6

Schmelzpunkt: 95-98 °C

Ausbeute: 80 %

- Di(hexadecanoyloxy)diphenylsilan:

50

Summenformel:  $C_{44}H_{72}O_4Si$

Molmasse: 692.6

Schmelzpunkt: 98-101 °C

Ausbeute: 82 %

- Di(octadecanoyloxy)diphenylsilan:

55

Summenformel:  $C_{48}H_{80}O_4Si$

Molmasse: 748.7

Schmelzpunkt: 101-104 °C

Ausbeute: 80 %



- Di(octanoyloxy)dimethylsilan:  
 Summenformel:  $C_{18}H_{36}O_4Si$   
 Molmasse: 344.4  
 Schmelzpunkt:  $< 25^{\circ}C$   
 5 Ausbeute: 82 %
- Di(dodecanoyloxy)dimethylsilan:  
 Summenformel:  $C_{26}H_{52}O_4Si$   
 Molmasse: 456.5  
 Schmelzpunkt:  $38-40^{\circ}C$   
 10 Ausbeute: 88 %
- Di(tetradecanoyloxy)dimethylsilan:  
 Summenformel:  $C_{30}H_{60}O_4Si$   
 Molmasse: 512.6  
 Schmelzpunkt:  $49-51^{\circ}C$   
 15 Ausbeute: 81 %
- Di(hexadecanoyloxy)dimethylsilan:  
 Summenformel:  $C_{34}H_{68}O_4Si$   
 Molmasse: 568.6  
 Schmelzpunkt:  $56-58^{\circ}C$   
 20 Ausbeute: 75 %

## B. Beispiele für die Herstellung von Siosomen

### Beispiel 4:

25

Darstellung von Siosomen aus Di(decanoyloxy)dimethylsilan

10  $\mu\text{mol}$  Di(decanoyloxy)dimethylsilan werden in 2 ml Ethanol gelöst und über 4 Stunden langsam dosierend einer die einzuschließenden Verbindungen enthaltenden wäßrigen Phase (Volumen 2 ml), die auf  
 30  $80^{\circ}C$  temperiert wurde, zugesetzt. Die einzuschließende Verbindung kann auch, entsprechend ihrer Löslichkeit, Bestandteil der organischen Phase sein. Die Injektion erfolgt dann in reines Wasser. Die Rührgeschwindigkeit beträgt hier  $2000 \pm 200$  U/min.

Die eingeschlossenen Verbindungen werden beispielsweise durch Dialyse, Gelfiltration oder durch Zentrifugation von den nichteingeschlossenen Verbindungen abgetrennt und der Inhalt der Siosomen bestimmt.

35 Die so hergestellten Siosomen besaßen eine einheitliche Größe von 300 bis 500 nm und sind offenbar alle unilamellar (Abbildung 1, elektronenmikroskopische Gefrierbruchpräparation von Siosomen aus Di-(decanoyloxy)dimethylsilan). Die Stabilität der Siosomen war gut.

### Beispiel 5:

40

Darstellung von Siosomen aus Di(octadecanoyloxy)dimethylsilan

Die Siosomen wurden unter den Bedingungen des Beispiels 1 bereit. Die elektronenmikroskopische Gefrierbruchpräparation (Abbildung 2) zeigt große Siosomen bis zu  $2 \mu\text{m}$ , die meist Mehrschichtstrukturen  
 45 (multilamellar) aufweisen.

Folgende Siosomen wurden außerdem nach der beschriebenen Methode hergestellt:

- Di(octanoyloxy)dimethylsilan  
 weitgehend unilamellar  
 einheitliche Größe 200 nm
- 50 - Di(dodecanoyloxy)dimethylsilan  
 multilamellar  
 unterschiedliche Größen bis zu  $1.4 \mu\text{m}$
- Di(tetradecanoyloxy)dimethylsilan  
 multilamellar  
 55 unterschiedliche Größen bis zu  $1.5 \mu\text{m}$
- Di(hexadecanoyloxy)dimethylsilan  
 multilamellar  
 unterschiedliche Größen bis zu  $1.5 \mu\text{m}$

Mit steigender Anzahl von Kohlenstoffatomen in der Seitenkette (von C = 8 bis C = 18) nimmt die Größe der Siosomen zu (200 nm bis 2  $\mu$ m). Während bei Di(octanoyloxy)dimethylsilan und bei Di(decanoyloxy)-dimethylsilan weitestgehend unilamellare Siosomen einheitlicher Größe entstehen (siehe auch Abb.1), sind bei den anderen erfindungsgemäß hergestellten Siosomen (Anzahl der Kohlenstoffatome in der Seitenkette C = 12 bis C = 18) multilamellare Strukturen vorherrschend (siehe auch Abb.2). Diese Siosomen sind bis zu 2  $\mu$ m groß und weisen hohe Einschlußkapazitäten auf. Siosomen aus Di(decanoyloxy)dimethylsilan besitzen hohe Stabilität (über mehrere Wochen).

### C. Beispiele für den Einschluß von Wirkstoffen in Siosomen

#### Beispiel 6:

Einschluß von Insulin in Di(octadecanoyloxy)dimethylsilan

10  $\mu$ mol Di(octadecanoyloxy)dimethylsilan werden in 1 ml Ethanol gelöst über 3 Stunden langsam dosierend einer Insulin enthaltenden wäßrigen Phase (Konzentration 10  $\mu$ g/ml, Volumen 3 ml), die auf 50 °C temperiert und bei 2000  $\pm$  200 U/min gerührt wurde, zugesetzt. Das eingeschlossene Insulin ist durch einstündige Dialyse von dem nicht eingeschlossenen Insulin abgetrennt und anschließend der Insulingehalt mittels einer RIA-Nachweismethode bestimmt worden.

Dabei wurden Einschlußraten von 73,3 - 85,7% eingeschlossenes Insulin ermittelt.

In analoger Weise wurden folgende Vesikelbildner zur Siosomenpräparation eingesetzt und auf ihren Insulineinschluß untersucht. Folgende Einschlußraten wurden ermittelt:

Silanverbindung	eingeschlossenes Insulin in %
Di(tetradecanoyloxy)dimethylsilan	53,9 - 71,6
Di(octadecanoyloxy)diethylsilan	42,3 - 66,0
Di(tetradecanoyloxy)diethylsilan	63,0 - 71,9
Di(octadecanoyloxy)diphenylsilan	63,8 - 84,4
Di(tetradecanoyloxy)diphenylsilan	60,1 - 68,7

#### Beispiel 7:

Einschluß von Salicylsäure in Di(decanoyloxy)dimethylsilan

10  $\mu$ mol Di(decanoyloxy)dimethylsilan werden in 1 ml Ethanol gelöst und über 3 Stunden langsam dosierend einer Salicylsäure enthaltenden wäßrigen Phase (Konzentration 5  $\mu$ mol/ml, Volumen 2 ml), die auf 60 °C temperiert und bei 2000  $\pm$  200 U/min gerührt wurde, zugesetzt. Die Vesikel mit der eingeschlossenen Salicylsäure sind durch dreistündige Dialyse von der nicht eingeschlossenen Salicylsäure abgetrennt und anschließend nach Zerstörung der Vesikel mit Ethanol die freigesetzte Salicylsäure UV-spektrometrisch vermessen worden.

Dabei wurden Einschlußraten von 53,0 - 68,0% Salicylsäure ermittelt.

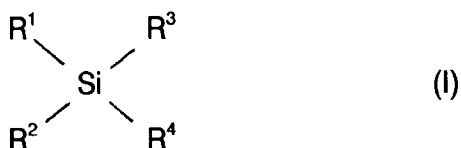
In analoger Weise wurde das Di(tetradecanoyloxy)dimethylsilan zur Siosomenbildung eingesetzt.

Folgende Einschlußraten wurden ermittelt:

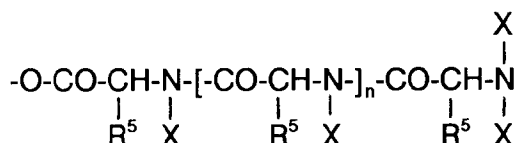
68,8 - 79,7% eingeschlossene Salicylsäure.

### Patentansprüche

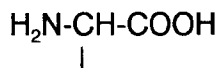
- Langkettige Di(acyloxy)dialkylsilane, Di(acyloxy)diarylsilane, Di(acyloxy)dialkoxysilane und Tetra(acyloxy)silane, der allgemeinen Formel I



in der  $R^1$  und  $R^2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils einen Acyloxyrest der Formel  $R-COO-$  oder einen Peptidrest der nachstehenden Formel



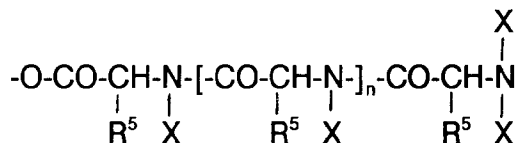
bedeuten, wobei  $R$  einen unverzweigten oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest mit 5 bis 29 C-Atomen bedeutet, die durch ein bis drei Halogenatome, Alkoxyreste mit 1 bis 18 C-Atomen oder Aminogruppen substituiert sein können, die Reste  $R^5$ , die gleich oder verschieden sein können, den nach der Entfernung der Gruppe



von einer in der Natur vorkommenden Aminosäure verbleibenden Rest darstellt, die Reste  $X$ , die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom oder eine in der Peptidchemie übliche Aminoschutzgruppe darstellen und  $n$  eine ganze Zahl von 1 bis 12 bedeutet, und  $R^3$  und  $R^4$ , die gleich oder verschieden sind, jeweils einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Arylgruppe, beispielsweise Phenylgruppe, oder den nach Entfernung eines Wasserstoffatoms verbleibenden Rest eines Monosaccharids, Disaccharids, Aminozuckers oder einer Hydroxycarbonsäure, oder Alkoxyreste mit 1 bis 5 C-Atomen oder Acylreste einer in der Natur vorkommenden Aminosäure mit freier oder geschützter Aminogruppe oder Di-, Tri-, oder Tetrapeptide aus in der Natur vorkommenden Aminosäuren mit freien oder geschützten Aminogruppen oder entsprechend  $R^1$ ,  $R^2$ , wobei  $R$  einen unverzweigten oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest darstellen.

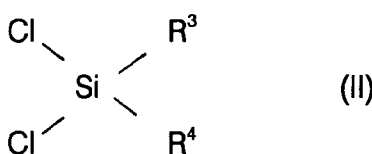
2. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in der  $R^1$  und  $R^2$  jeweils einen Rest der Formel  $R-COO-$  darstellen, wobei  $R$  einen Alkylrest mit 5 bis 17 C-Atomen oder einen ein- oder mehrfach ungesättigten Alkenylrest mit 5 bis 17 C-Atomen, oder einen ein- oder mehrfach ungesättigten Alkynylrest mit 5 bis 17 C-Atomen bedeutet.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in der  $R^1$  und  $R^2$  jeweils eine Polypeptidkette der Formel



bedeuten, in der  $n$  einen Wert von 1 bis 12 aufweist und die Reste  $R^5$  und  $X$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 3 der allgemeinen Formel I, in der die Reste R<sup>5</sup> die gleiche Bedeutung haben.
5. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 3 der allgemeinen Formel I, in der die Reste R<sup>5</sup> verschiedene Bedeutungen haben.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 der allgemeinen Formel I, in der die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen oder Phenylgruppen bedeuten.
7. Verbindungen nach Anspruch 1 bis 6 der allgemeinen Formel I, in denen die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> sowie die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils die gleiche Bedeutung haben.
8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Dichlorsilan der allgemeinen Formel II



in der R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutungen haben, mit einer Carbonsäure der Formel R<sup>1</sup>H bzw. R<sup>2</sup>H oder einem reaktiven Derivat davon, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, umsetzt.

9. Verwendung der Verbindungen nach den Ansprüchen 1 bis 7 zur Herstellung von Vesikeln.
10. Vesikel (Siosom), bestehend aus mindestens einer Schicht von langkettigen Di(acyloxy)-dialkylsilanen, Di(acyloxy)diarylsilanen, Di(acyloxy)dialkoxysilanen und Tetra(acyloxy)silanen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7.
11. Vesikel (Siosom) nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie unilamellar sind.
12. Vesikel (Siosom) nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie multilamellar sind.
13. Vesikel (Siosom) nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie heterolamellar sind.
14. Verfahren zur Herstellung der Vesikel (Siosomen) dadurch gekennzeichnet, daß man ein langkettiges Di(acyloxy)dialkylsilan, Di(acyloxy)diarylsilan, Di(acyloxy)dialkoxysilan und Tetra(acyloxy)silan der allgemeinen Formel I in einem Lösungsmittel, einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch löst, die Lösung in eine wäßrige Phase oder organische Phase oder Mischphase einbringt und das Lösungsmittel entfernt.
15. Verwendung der nach den Ansprüchen 10 bis 13 hergestellten Siosomen als Wirkstoff, Wirkstoff-Prodrug, Wirkstoffe-Pro-Prodrug oder Hilfsstoffe für Humanarzneistoffe, Tierarzneistoffe, Impfstoffe, Enzyme, Coenzyme, Isoenzyme, Vitamine, Hormone, Proteine, Peptide, Kohlenhydrate, Naturstoffe, Kosmetika, Zahnpflegemittel, Haut- und Haarpflegemittel, Hauttalg und Reinigungsmittel, Lebensmittel oder Lebensmittelzusätze, Futtermittel, Konservierungsmittel und andere Zusätze, Riechstoffe, strukturverwandte Riechstoffe wie Pheromone und Aromastoffe, für landwirtschaftliche Zwecke eingesetzte Produkte wie Düngemittel, Biozide wie Pestizide, Herbizide oder Fungizide, Micellenbildner (Detergentien), Desinfektionsmittel, Metallprodukte, Nicht-Metallprodukte, chemische Produkte, Umweltprodukte.

16. Verwendung der nach den Ansprüchen 10 bis 13 hergestellten Siosomen als Pro-Träger und/oder Träger im festen, im flüssigen oder im gasförmigen Zustand als Suspensionen/Dispersionen, als multilamellare Vesikel (Siosomen), unilamellare Vesikel (Siosomen) und heterolamellare Vesikel (Siosome), Reverse-phase Evaporation Vesicles (Siosomen), große einschichtige Vesikel (Siosomen), heterogene Vesikel (Siosomen) (multilamellare, unilamellare, heterolamellare, kleine, große).  
5
17. Verwendung der nach den Ansprüchen 10 bis 13 hergestellten Siosomen als Pro-Träger (Pro-Siosomen) mit denen man feste, flüssige oder gasförmige Dispersionen oder Suspensionen aus diesen Silicium-Verbindungen (den Verbindungen im Einzelnen oder als Gemisch mit einem anderen Stoff/Stoffen nach Zugabe und/oder im Beisein von Wasser, wäßrigen Lösungen, Lösungsgemischen, Suspensionen, physiologischen Flüssigkeiten) und Vesikel (Siosomen) jeder Art und Größe erhält (multilamellare, unilamellare, heterolamellare, einschichtige, Reverse-phase Evaporation Vesicles).  
10
18. Verwendung der nach den Ansprüchen 10 bis 13 hergestellten Siosomen bei der Vorbereitung, Herstellung und Lagerung von parenteralen Arzneiformen, rektalen und vaginalen Arzneiformen, percutanen, subkutanen und transdermalen Arzneiformen, Arzneiformen zur Anwendung am Auge, Arzneiformen zur Anwendung in der Nase und dem Ohr, perorale Arzneiformen mit rascher Wirkstofffreisetzung, perorale Arzneiformen mit langsamer Wirkstofffreisetzung, perorale Arzneiformen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung, dentale Applikation oder topische Applikationsformen.  
15  
20
19. Verwendung der nach den Ansprüchen 10 bis 13 hergestellten Siosomen als Bestandteil oder in Mischung mit natürlichen und/oder synthetischen Polymeren aller Art wie Stärke, Stärkehydrolyse- und andere Stärkeabbauprodukte, Polyethylenglycol und andere lösliche, schwerlösliche und unlösliche Polymere.  
25
20. Verwendung der nach den Ansprüchen 10 bis 13 hergestellten Siosomen als Bindemittel, osmotisches Agens, Stabilisator, Antioxidantien, "Penetrationsenhancer", Adjuvantien.
21. Verwendung der nach den Ansprüchen 10 bis 13 hergestellten Siosomen als Pro-Träger, Träger, Bindemittel, Verankerungsmittel für die Vorbereitung, Lagerung und Herstellung von Antigenen, Antigenkonjugaten und Antigenpräparaten, Antikörpern, Antikörperkonjugaten und Antikörperpräparaten, Haptenen, Haptenkonjugaten und Haptenpräparaten, Bakterien, Bakterienkonjugaten und Bakterienpräparaten, Virus, Viruskonjugaten und Viruspräparaten, Heparin, Heparinkonjugaten, Heparinformulierungen und Präparaten, Immunostimulantien, Immunostimulantienkonjugaten und Präparaten, Humanarzneistoffen, Tierarzneistoffen, Impfstoffen, Enzymen, Coenzymen, Isoenzymen, Vitaminen, Hormonen, Proteinen, Peptiden, Kohlenhydraten, Naturstoffen, Kosmetika, Zahnpflegemitteln, Haut- und Haarpflegemitteln, Hauttalg und Reinigungsmitteln, Lebensmitteln, Lebensmittelzusätzen, Futtermitteln, Konservierungsmitteln und anderen Zusätzen, Riechstoffen, strukturverwandten Riechstoffen wie Pheromone und Aromastoffe, für landwirtschaftliche Zwecke eingesetzte Produkte wie Düngemittel, Biozide wie Pestizide, Herbizide oder Fungizide, Micellenbildnern (Detergentien), Desinfektionsmitteln, Metallprodukten, Nicht-Metallprodukten, chemischen Produkten und umweltorientierten Produkten.  
30  
35  
40
22. Verwendung der nach den Ansprüchen 10 bis 13 hergestellten Siosomen bei der Vorbereitung, Herstellung und Lagerung von Diagnostika, Kontrastmitteln und Radiotracern für die Krebsdiagnostik.  
45
23. Verwendung der nach den Ansprüchen 10 bis 13 hergestellten Siosomen bei der Vorbereitung, Herstellung und Lagerung von Kapseln, Microkapseln, Microhohlkugeln, Membranen, Membran-controlled Systems, Hydrogelen, Minipumps für Implantationen, Matrices.
24. Verwendung der nach den Ansprüchen 10 bis 13 hergestellten Siosomen bei der Vorbereitung, Erstellung und Herstellung von Mitteln für gentechnologische Methoden und Verfahren, analytische Methoden und Verfahren, immunologische Methoden und Verfahren, für in-vivo-Untersuchungen und für in-vitro-Untersuchungen.  
50
25. Verwendung der nach den Ansprüchen 10 bis 13 hergestellten Siosomen zur Herstellung von pulverförmigen Mischungen zur Herstellung von Siosomen für pharmazeutische, medizinische, diagnostische, kosmetische, chemische, umweltorientierte und/oder technische Zwecke.  
55

**26.** Verwendung der nach den Ansprüchen 10 bis 13 hergestellten Siosomen zur Herstellung von Controlled Release Systems für Arzneimittel, Kosmetika, Pflanzenwirkstoffe, landwirtschaftliche Zwecke eingesetzte Produkte (Düngemittel, Biozide wie Pestizide, Herbizide, Fungizide).

5 **27.** Verwendung der nach den Ansprüchen 10 bis 13 hergestellten Siosomen bei der Vorbereitung, Herstellung und Lagerung von Implantierungsmaterialien und Prothesen.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Abbildung 1



Abbildung 2



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 91 11 3199

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	FR-A-2 236 911 (DOW CORNING) * Anspruch 1 * ---	1,2	C 07 F 7/18 C 07 K 5/08
X	US-A-4 007 314 (S. HIGUCHI et al.) * Spalte 3; Tabelle 1; Anspruch 1 * ---	1,2	C 07 K 5/10 C 07 K 7/06 A 61 K 9/50
X	CHEMICAL ABSTRACTS Band 87, Nr. 6, 8. August 1977, Seite 39, Zusammenfassung Nr. 40370y, Columbus, Ohio, US; & JP - A - 7737964 (SHIN-ETSU CHEMICAL INDUSTRY CO. LTD) 24.03.1977 ---	1,2	A 61 K 9/52 A 61 K 39/00
X	CHEMICAL ABSTRACTS Band 84, Nr. 10, 8. März 1986, Seite 42, Zusammenfassung Nr. 60547c, Columbus, Ohio, US; & JP - A - 75123755 (SHIN-ETSU CHEMICAL INDUSTRY CO. LTD) 29.09.1975 ---	1,2	
X	CHEMICAL ABSTRACTS Band 77, Nr. 1, 3. Juli 1972, Seite 512, Zusammenfassung Nr. 5771b, Columbus, Ohio, US; H. BUCHWALD et al.: "Reaction of halosilanes with N-protected amino acids" & J. Organometal. Chem. 1972, Band 37, Nr. 1, Seiten C1-C3 ---	1,2	
A	CHEMICAL ABSTRACTS Band 108, Nr. 19, 9. Mai 1988, Seite 79, Zusammenfassung Nr. 161596n, Columbus, Ohio, US; J. MILLERSHIP et al.: "Prodrugs utilizing organosilyl derivation: an investigation of the long-term androgenic and myotropic activities of silyl derivatives of testosterone" & J. Pharm. Sci. 1988, Band 77, Nr. 2, Seiten 116-119 --- -/-	15	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 05-11-1991	Prüfer KAPTEYN H G
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ..... & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	





Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Seite 2

Nummer der Anmeldung

EP 91 11 3199

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	CHEMICAL ABSTRACTS Band 108, Nr. 4, 25. Januar 1988, Seite 105, Zusammenfassung Nr. 23732c, Columbus, Ohio, US; D. JAEGER et al.: "Preparation and characterization of double-chain destructible surfactants and derived vesicles" & J. Am. Oil. Chem. Soc. 1987, Band 64, Nr. 11, Seiten 1550-1551 -----	9,10,15	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 05-11-1991	Prüfer KAPTEYN H G
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b>			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ..... & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	